

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT ANTOINE

# THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

**Jean-Claude PELET**

*né le 3 mars 1943 à Paris XVII*

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

1971

---

**A PROPOS DE 5 CAS DE MALADIE DE WALDENSTRÖM  
SANS SIGNE CLINIQUE**

---

*Président : Monsieur MILHAUD, Professeur*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41556014\\_0030](https://archive.org/details/IA41556014_0030)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT ANTOINE

# THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

**Jean-Claude PELET**

*né le 3 mars 1943 à Paris XVII*

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

19

---

**A PROPOS DE 5 CAS DE MALADIE DE WALDENSTRÖM  
SANS SIGNE CLINIQUE**

---

*Président : Monsieur MILHAUD, Professeur*

ÉCOLE DE MÉDECINE DE PARIS

SAINT ANTOINE

THÈSE

Présentée

DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

M.

Jean-Claude PELLET

Né le 25 Mars 1883 à Paris



Présentée et soutenue publiquement le

à propos de la cas de MALADIE DE WILKINSON  
SANS SIGNES CLINIQUES

Présentée devant le JURY

Le 15 Mars 1883

à ma Mère

à mon Père.



Je tiens à remercier tout particulièrement  
pour son enseignement :

- Monsieur le Docteur Roger VIGUIE  
Chevalier de la Légion d'Honneur

Chef du Service de Médecine Générale  
et des Maladies de l'Appareil Digestif

et pour son aide dans la rédaction de  
cette thèse :

- Monsieur le Docteur Paul VESIN

Centre Hospitalier d'ARGENTEUIL  
2, rue Saint Vincent de Paul.



A mes Maîtres,

. Messieurs les Professeurs :

- Médecine

M. DEROT

M. MUSSET

A. NETTER

G. CASTAIGNE

A. MEYER

- Chirurgie

L. LEGER

G. LAURENCE

. Messieurs les Docteurs :

A. HERRAULT

J. SALET

M. de GRACIENSKY

R. VIGUIE

P. VESIN

D. COHEN

en témoignage de reconnaissance pour leur Enseignement.



UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE

Professeurs titulaires

|              |                     |                |                        |
|--------------|---------------------|----------------|------------------------|
| MM. ANDRE R. | Hématologie         | MM. HUGELIN A. | Physiologie            |
| BRISAUD H.   | Pédiatrie           | LAPLANE R.     | Pédiatrie              |
| BROCARD R.   | Médecine            | LELORIER G.    | Obstétrique            |
| CAROLI J.    | Médecine            | LOEPER J.      | Médecine expérimentale |
| CATINAT J.   | Cardiologie         |                | Immunologie            |
| CERBONNET G. | Chirurgie           | LOYGUE J.      | Chirurgie              |
| CHERIGIE Ed. | Radiologie          | MAROIS M.      | Histologie             |
| CHIGOT P.L.  | Chirurgie infantile | MERGER R.      | Obstétrique            |
| CONTAMIN Fr. | Neurologie          | MILHAUD G.     | Biophysique            |
| CONTE M.     | Médecine            | NICK J.        | Neurologie             |
| DAGUET L.    | Bactériologie       | ORCEL L.       | Anatomie pathologique  |
| DEBRAY J.    | Médecine            | PERRAULT M.    | Médecine               |
| FLABEAU F.   | Chirurgie           | POLONOVSKI Cl. | Pédiatrie              |
| GERBEAUX J.  | Thérapeutique       | POLONOVSKI J.  | Biochimie              |
| GOSSET J.    | Chirurgie           | RICHET G.      | Néphrologie            |
|              |                     | WOLFROMM R.    | Médecine               |

Professeurs sans chaire

|                |                    |                 |               |
|----------------|--------------------|-----------------|---------------|
| MM. BRICOUT F. | Bactério-virologie | MM. GOLVAN Y.J. | Parasitologie |
| CHALUT J.      | Radiologie         | LESTRADET H.    | Pédiatrie     |
| Mme CHAPUT A.  | Stomatologie       | PICARD J.       | Biochimie     |
| MM. DUHAMEL G. | Hématologie        | ROUX Ch.        | Embryologie   |
| GIRARD F.      | Physiologie        |                 |               |

.../...



## Maîtres de Conférence

|                  |                     |                   |                        |
|------------------|---------------------|-------------------|------------------------|
| MM. AKOUN G.     | Médecine            | MM. LASFARGUES G. | Pédiatrie              |
| ARDAILLOU R.     | Physiologie         | LAUGIER A.        | Radiologie             |
| BAUX S.          | Chirurgie           | LEVY V.G.         | Médecine               |
| BOURY G.         | Chirurgie           | MALAFOSSE M.      | Chirurgie              |
| CHEYMOL G.       | Pharmacologie       | MENSCH B.         | Biophysique            |
| CHOUARD Cl.      | C.R.L.              | MERY J.Ph.        | Néphrologie            |
| CLOAREC M.       | Médecine            | Mme MIGNON Fr.    | Néphrologie            |
| Mme COMBRISSE A. | Hématologie         | MM. OPOLON J.     | Médecine               |
| MM. COSCAS G.    | Ophthalmologie      | PAQUELIN Fr.      | O.R.L.                 |
| DAUTRY P.        | Chirurgie           | PIERON R.         | Médecine               |
| DELIGNE P.       | Anesthésiologie     | PISSARRO B.       | Médecine préventive    |
| DOYON D.         | Radiologie          | POULET J.         | Médecine               |
| DRY J.           | Médecine            | RAMPINI Cl.       | Biochimie              |
| FOUET P.         | Thérapeutique       | RICHARDET J.M.    | Pédiatrie              |
| GAUTIER H.       | Physiologie         | ROLAND J.         | Anatomie pathologique  |
| GRUNER M.        | Chirurgie infantile | SALAT J.          | Obstétrique            |
| GUILMET Cl.      | Anesthésiologie     | SALMON Ch.        | Hématologie            |
| GUIRAUDON G.     | Anatomie            | SANTARELLI J.     | Obstétrique            |
| HERMAN D.        | Médecine            | WARGON H.         | Médecine expérimentale |
| HUGUET Cl.       | Chirurgie           | WEINMANN S.       | Biochimie              |
| HUGUIER M.       | Chirurgie           |                   |                        |

## Enseignants Associés

|                    |                     |                 |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| Professeur Associé | MM. BLOCH-MICHEL H. | Rhumatologie    |
| M.C.A. Associé     | ELIAKIS Em.         | Médecine légale |

.../...



## Enseignants Contractuels

M.C.A.

M. KIRSCH F.

Physiologie biochimique

## Chargés d'Enseignement

|             |                     |           |                |
|-------------|---------------------|-----------|----------------|
| MM. BENOIST | Rhumatologie        | MM. DUNET | Endocrinologie |
| BRUEZIERE   | Chirurgie infantile | LOFFREDO  | Obstétrique    |
| CRISTOL     | Cardiologie         | SALOMON   | Rhumatologie   |

## Attachés d'Enseignement

|              |               |           |             |
|--------------|---------------|-----------|-------------|
| MM. CASASSUS | Cardiologie   | MM. HIVET | Chirurgie   |
| COUVREUR     | Thérapeutique | MIGNOT    | Neurologie  |
| DES LAURIERS | Neurologie    | SAUVAN    | Cardiologie |
| GALLOUEDEC   | Pneumologie   | VANNIER   | Pneumologie |

---



|     |   |                       |       |    |
|-----|---|-----------------------|-------|----|
| I   | - | INTRODUCTION          | pages | 2  |
| II  | - | RAPPEL CLINIQUE       | "     | 4  |
| III | - | NOS CINQ OBSERVATIONS | "     | 13 |
| IV  | - | DISCUSSION            | "     | 25 |
| V   | - | CONCLUSIONS           | "     | 32 |
| VI  | - | BIBLIOGRAPHIE         | "     | 34 |



## I - INTRODUCTION

---

Les progrès des techniques de laboratoire ont permis à WALDENSTROM d'isoler, en 1948, une entité clinique, biologique, cytologique, nouvelle à partir de faits cliniques et biologiques auparavant rassemblés dans le cadre général des "hyperglobulinémies".

Plus de vingt ans après les "observations princeps", de nombreux cas ont été isolés et étudiés, permettant une étude ~~statique~~ <sup>statistique</sup> de certaines formes de la maladie.

Mais de nouveaux problèmes sont apparus, conséquence de la généralisation dans la pratique quotidienne de techniques autrefois réservées à quelques laboratoires. C'est le cas de l'électrophorèse, de l'immunoélectrophorèse et, dans une moindre mesure, de l'ultra centrifugation analytique.

Ces techniques amènent la caractérisation de plus en plus fréquente de paraprotéines du groupe des immunoglobulines. Parfois cela confirme un diagnostic soupçonné cliniquement. Parfois ces paraprotéines sont isolées chez des sujets ne présentant aucun des signes cliniques évocateurs de l'affection. Les critères biologiques permettant de rattacher de telles formes asymptomatiques à la maladie de WALDENSTROM - entre autre - doivent être particulièrement bien définis.

Les cinq observations que nous rapportons ici, témoignent de la découverte fortuite d'une paraprotéine IgM monoclonale, sans aucun des signes cliniques caractéristiques de la maladie de WALDENSTROM.

S'agit-il, dès lors, d'un stade infraclinique ou d'une forme a minima de la maladie ?



Quelle est la valeur de la seule caractérisation d'une globuline IgM pathologique à un taux anormal ? Peut-elle être considérée comme pathognomonique de la maladie de WALDENSTROM ?

L'intérêt de ces questions n'est pas seulement académique devant l'évolution souvent réservée de la maladie et l'éventuelle sanction thérapeutique.

Il ne s'agit pas ici d'une étude chimique ou physiopathologique de ces dysglobulinémies. La multiplication des publications sur le sujet, avec des critères et des conclusions parfois opposés, souligne la limite de nos connaissances en ce domaine. La découverte de "cas limites" étant la rançon de la meilleure connaissance d'une maladie.

A partir des cinq observations rapportées ici et d'autres travaux similaires de la littérature, nous nous limiterons donc aux problèmes posés au clinicien par la découverte d'une paraprotéine IgM en dehors de tout signe clinique.



## II - R A P P E L   C L I N I Q U E

---

La maladie de WALDENSTROM est une dysglobulinémie monoclonale maligne, différente du myélome de KAHLER. Son évolution est cependant moins défavorable, surtout depuis l'apparition d'une thérapeutique relativement efficace.

Elle est caractérisée par une infiltration lymphoïde et par la sécrétion par ces cellules malignes d'une paraprotéine IgM en quantité anormale.

De ces deux considérations découle le tableau clinique et biologique.

### A - SIGNES REVELATEURS

Rare avant 50 ans, touchant trois fois plus souvent l'homme que la femme, la maladie de WALDENSTROM évolue longuement sans bruit.

Les signes révélateurs habituels sont :

- La constatation d'une vitesse de sédimentation très franchement accélérée, que cette vitesse soit demandée à propos d'une atteinte de l'état général ou plus fortuitement à l'occasion d'un bilan systématique d'entrée par exemple. C'est le cas des 5 observations rapportées ici.
- L'atteinte de l'état général avec chute pondérale, anorexie, asthénie accompagnée d'une anémie parfois intense.
- Des hémorragies minimales, mais tenaces et récidivantes (épistaxis, gingivorragies, hémorragies rétinienne).



- Des infections pulmonaires trainantes et récidivantes.
- Plus exceptionnellement ce sera la découverte de signes cliniques patents : adénopathies superficielles, splénomégalie, ou des complications oculaires neurologiques ou rénales, qui amèneront à consulter.

Voici, d'après SELIGMANN et BASCH la fréquence des signes révélateurs. Les découvertes fortuites nous semblent être plus fréquentes. Nous y reviendrons à propos de l'importante étude statistique de DORR, MATEJA et DENAVE (4).

|                                           |          |
|-------------------------------------------|----------|
| :                                         | :        |
| : Asthénie progressive.....               | 30 % :   |
| : Amaigrissement .....                    | 10 % :   |
| : Episodes infectieux .....               | 10 % :   |
| : Adénopathies .....                      | 10 % :   |
| : Hémorragies : purpura .....             | ) :      |
| :       signes oculaires .....            | ) 10 % : |
| : Signes divers : douleurs osseuses ..... | } 15 % : |
| :       signes neurologiques .....        |          |
| : Prurit .....                            |          |
| :       Oedèmes .....                     |          |
| :       Goutte .....                      | } 15 % : |
| : Découverte fortuite .....               |          |
| :                                         | :        |

Tableau n°1 d'après SELIGMANN et BASCH (26)

B - L'EXAMEN CLINIQUE attentif peut retrouver outre les petites hémorragies muqueuses ou cutanées (purpura discret) et l'atteinte de l'état général :

- des adénopathies : quelques ganglions modérément hypertrophiés dans différents territoires. Mais sans signes inflammatoires. Une lymphographie peut montrer un envahissement profond. Parfois les glandes salivaires sont intéressées par le processus infiltratif.



- une splénomégalie - très souvent retrouvée - de volume modéré, débordant de un à deux travers de doigt, associée parfois à une hépatomégalie.
- des manifestations oculaires : baisse rapide de l'acuité visuelle, scotome, amaurose brutaux sont fréquemment retrouvés en rapport avec des altérations vasculaires, des hémorragies rétiniennes.
- des infections récidivantes, à type de pneumopathies batardes surtout, ont été décrites.
- des manifestations rénales : azotémie augmentée, albuminurie discrète parfois de type Bence-Jones. Ces manifestations sont rares, à la différence du myélome.
- des troubles vasculaires des extrémités de symptomatologie proche de la maladie de Raynaud ont été rattachés à la présence d'une cryoglobuline.
- plus exceptionnellement ont été rapportées des manifestations neurologiques : atteinte des nerfs craniens (VIIIème paire surtout), des hémipariés ou des atteintes périphériques : polynévrites.
- L'examen radiologique est négatif le plus souvent. Des tassements vertébraux, une ostéoporose ont été décrits, d'interprétation difficile chez ces sujets âgés. Des biopsies osseuses ont montré parfois un envahissement vertébral microscopique par des cellules lymphoïdes, mais sans traduction radiologique.

Dans la forme habituelle, les signes cliniques sont frustrés et peu évocateurs. Ils sont limités le plus souvent à l'asthénie en rapport avec une anémie et à l'hypertrophie de la rate et de quelques ganglions.

La plupart des troubles sont en rapport soit avec l'infiltration lymphocytoïde soit secondaire au "syndrome d'hyperviscosité" (asso-



ciant classiquement des troubles hémorragiques muqueux et cutanés, des signes oculaires, neurologiques et cardiaques) accompagné d'une altération des parois des vaisseaux de mécanisme non élucidé.

La longue évolution de la maladie, la diffusion des perturbations sanguines et l'infiltration, la possibilité d'associations morbides fortuites chez ces personnes âgées ont fait décrire de très nombreuses associations cliniques, limitées à une observation ou deux. Les premières descriptions étaient ainsi particulièrement riches.

C - SEULS LES EXAMENS BIOLOGIQUES ET HEMATOLOGIQUES permettront de caractériser la maladie.

- Signes humoraux. Ils sont la traduction de la paraprotéïnémie.

- . La vitesse de sédimentation est toujours accélérée. Nous avons constaté 144 mm dès la 15ème minute dans un cas. Les tubes devront être placés à l'étuve à 37° pour éviter toute fausse réaction due à une éventuelle cryoglobuline.
- . Les tests hépatiques : le test de KUNKEL, le test au thymol de MAC LAGAN sont très souvent anormaux, traduisant la présence d'une euglobuline.
- . La réaction de SIA (précipitation des euglobulines dans l'eau distillée) est très souvent positive (mais n'est ni constante ni spécifique).
- . Les protides totaux sont normaux le plus souvent, parfois un peu augmentés avec un rapport modifié : albumine normale, globuline légèrement augmentée. Accessoirement les lipides sont diminués.
- . Des perturbations de la crase sanguine sont assez fréquentes.
- . La viscosité du plasma est augmentée.
- . Le volume plasmatique est parfois nettement augmenté.



. Trois examens sont nécessaires à la caractérisation de la protéine :

- l'électrophorèse qui révèle un pic anormal homogène et étroit (à la différence des maladies hépatiques, parasitaires, et du collagène), migrant avec les gammaglobulines .
- l'immunoélectrophorèse qui caractérise une paraprotéine IgM en grande quantité et qui précipite dans le godet de départ. Le test de redissolution à la cystéine est positif .  
Un dosage quantitatif des immunoglobulines par la méthode de MANCINI permet de mieux suivre l'évolution .
- l'ultracentrifugation analytique permet d'affirmer la présence de constituants lourds de constante de sédimentation supérieure à 16 S-19 S. On trouve le plus souvent 2 à 3 constituants lourds et ultra lourds .

-Signes hématologiques .

. dans le sang circulant. L'anémie est très fréquente, souvent intense, évoluant parfois par poussées, habituellement le chiffre des globules rouges est compris entre 2 000 000 et 3 000 000. Un cas extrême avec 680 000 globules a été publié. Cette anémie est de pathogénie complexe: étouffement des lignées, parfois note hémolytique par la présence d'anti corps anti-hématies (12), enfin le volume plasmatique est parfois augmenté alors que le volume globulaire reste normal, d'où la constatation de fausses anémies .

Le nombre des globules blancs est normal ou discrètement abaissé. Les éléments mononuclés sont relativement augmentés .

Les lymphocytes sont jeunes: très basophiles

Les plaquettes sont normales ou diminuées .

A noter la tendance des hématies à s'agglutiner en rou-



- . La ponction médullaire doit être répétée si besoin est. On constate une infiltration plus ou moins intense de cellules lymphocytoïdes contrastant avec une moëlle pauvre. La biopsie montre des ilots lymphocytaires plus ou moins typiques. Les cellules y sont immatures, de taille et formes variées et basophiles. Des vacuoles sécrétrices d'IgM pathologique ont été caractérisées par l'étude à l'immunofluorescence de l'ergastoplasme de ces lymphocytes.

Une plasmocytose associée est fréquente et intéressante pour le diagnostic différentiel avec la leucémie lymphoïde chronique. Des mastocytes sont également retrouvés.

- . La ponction ganglionnaire (des éléments hypertrophiés) retrouve l'infiltration par les lymphocytes. La biopsie permettra de préciser l'envahissement : d'une simple augmentation du nombre des cellules à une destruction complète de la structure ganglionnaire et même un dépassement de la capsule : signe classique de processus malin.

- . D'éventuelles ponctions et biopsies de la rate et du foie retrouveraient la présence de l'infiltration lymphocytaire.

Il n'a pas été décrit d'aspect histologique ni cytologique typique de l'infiltrat de la maladie de WALDENSTROM. Le diagnostic repose donc bien sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et hématologiques.

#### D - FORMES CLINIQUES

La localisation de l'infiltration lymphoïde, l'abondance de la macroglobuline anormale, son effet sur le flux sanguin, l'altération des parois des vaisseaux, peuvent modifier considérablement la description clinique.



- La forme habituelle : anémique avec asthénie et adéno-splénomégalie a été prise pour type de description.
- Les formes anémiques pures furent signalées par WALDENSTROM dès 1948. Il en fit des formes de début. Ce sont des anémies normochromes qui évoluent par poussées et qui, parfois, se restaurent spontanément (voir nos observations IV et V).

Les mécanismes de l'anémie sont complexes mais l'étouffement médullaire des cellules souches semble prépondérant. Des anémies hémolytiques par auto-anticorps (12), des anémies hypochromes par diathèse hémorragique importante ont été rapportées (14).

- Les formes hémorragiques. Par leur abondance : hématomèse, melaena, ou leur localisation aux méninges, ou leur répétition : épistaxis, les hémorragies peuvent passer au premier plan. Il semble que le processus hémorragique soit à rattacher, là aussi, à un mécanisme multiple : aux perturbations de l'hémostase, aux modifications qualitatives des plaquettes (?) et à une certaine fragilité des vaisseaux, secondaire à la présence de cette paraprotéine (?).
- Les formes avec atteinte rénale. Nous l'avons vu, la constatation d'une protéinurie, parfois une protéinurie de Bence Jones est peu fréquente (5 % environ). Un certain degré d'insuffisance rénale est parfois associé, elle est presque toujours discrète. Est-ce fortuit chez ces sujets âgés, ou le glomérule serait-il lésé par la paraprotéïnémie ?
- Les formes avec atteintes oculaires sont de constatation fréquente. Un fond d'oeil de dysglobulinémie est décrit : dilatation veineuse en "chapelet de saussice", "sludging" des hématies et hémorragies rétinienne en flammèches sont la cause de la plupart des troubles observés.
- Des atteintes neurologiques centrales dues aux perturbations de la circulation cérébrale ont été rapportées : comas, hémiplégie. Des atteintes périphériques : polynévrites, furent rattachées à la présence d'une paraprotéïnémie IgM.



- On a décrit une infiltration lymphocytaire du derme, réalisant un aspect de pseudo lupus de la face, un blindage thoracique.
- Une infiltration exsudative de l'estomac ou du grêle réalisant de fausses images de cancer peut égarer le diagnostic (était-ce le cas de notre observation n° V ?).

Cette diffusion des signes cliniques  
atteinte de  
souligne l'ensemble du système réticulo-  
hystiocytaire.

- Forme suivant l'évolutivité.

L'évolution est longue, à bas bruit sur des années, dix ans ou plus parfois. Notre observation n° V est suivie depuis 7 ans. Des complications brutales et parfois fatales sont fréquentes.

KAPPELER (14) a rapporté des formes malignes à diathèse hémorragique intense. Est-il justifié d'opposer ces formes malignes aux formes habituelles à évolution lente ? N'est-ce pas la même maladie à deux stades évolutifs ?

Des éléments péjoratifs ont été relevés : un début brutal, une fièvre inexpliquée, des adénopathies importantes, une anémie intense, des signes d'atteinte osseuse, une amylose diffuse.

- Formes suivant l'aspect anatomo pathologique et les associations paraprotéïnémiques.

Des paraprotéïnémies IgM ont été isolées avec un adénogramme de réticulo-sarcome, évoluant rapidement vers la mort. De même les associations d'une paraprotéïnémie IgM et d'une infiltration plasmocytaire importante ont un potentiel évolutif particulièrement rapide .

Les formes avec cryoglobulines ont déjà été évoquées.

Des travaux récents (5) font état d'association de paraprotéines IgM et IgA ou IgG avec des facteurs rhumatoïdes et avec de multiples anti-corps, mais il semble que les critères retenus pour affirmer une maladie de WALDENSTROM soient incomplets.



La signification de ces associations n'est pas encore élucidée. Comme la présence d'associations de cancers divers (prostate, rein, etc...) dans un pourcentage supérieur à la moyenne générale. Des anomalies chromosomiques diverses ont été signalées.

#### E - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Au total, le diagnostic de la maladie de WALDENSTROM souvent cliniquement peu évocateur d'emblée, ne peut être affirmé que sur le résultat de l'électrophorèse, de l'immunoélectrophorèse et éventuellement de l'ultra centrifugation ainsi que les différentes ponctions à la recherche de l'infiltration lymphocytaire caractéristique. Seule la leucémie lymphoïde chronique peut donner parfois des images histologiques semblables, mais le taux d'IgM y est bas. Cependant, quelques cas de leucémie lymphoïde chronique avec une paraprotéinémie IgM importante ont été rapportés.

Le problème le plus délicat est celui des découvertes d'IgM cliniquement asymptomatiques où le tableau biologique est lui même peu évocateur de maladie de WALDENSTROM. Est-ce des paraprotéines "bénignes et idiopathiques" ? Nous y reviendrons à propos de nos cinq observations et dans la discussion.

#### F - TRAITEMENT

Le traitement fait appel au chlorambucil à des doses moindres que dans la leucémie lymphoïde chronique (1/10ème mg/kg/jour). Traitement qui doit être poursuivi longuement en surveillant l'hémogramme. L'efficacité du traitement se juge sur la diminution du pic électrophorétique et la diminution quantitative de l'IgM. D'après SELIGMANN (26) l'IgM ne disparaît jamais complètement, traduisant la persistance d'une infiltration cellulaire, même si les ponctions biopsies reviennent négatives. Un traitement symptomatique est souvent nécessaire : plasmaphérèse, corticothérapie, etc ...

Le pronostic de la maladie de WALDENSTROM est donc moins défavorable dans l'ensemble que celui de la maladie de KAHLER, compte tenu de la longue évolution de la maladie, du potentiel malin (?) atténué de certaines formes cliniques et de la relative efficacité du traitement.



### III - OBSERVATIONS

---

#### Méthodologie

Dans tous les cas on a déterminé le taux des protides totaux, des fractions albumine et globuline. Le test de SIA et une électrophorèse sur acétate ont été réalisées dans les 5 cas. Une immunoélectrophorèse avec anti-sérum total et anti-sérum spécifique IgM a été pratiquée dans les 5 cas ainsi qu'un test de redissolution à la cystéine. Dans deux cas on a déterminé le taux des immunoglobulines IgG, IgA et IgM par la méthode de MANCINI. Dans trois cas on a pratiqué une ultracentrifugation analytique des protéines. Enfin, dans tous les cas une analyse anatomopathologique de la moelle est venue compléter notre étude.

Ces observations proviennent du Service de Médecine générale et des Maladies de l'appareil digestif du Centre Hospitalier d'Argenteuil (Chef de Service : Monsieur le Docteur Roger VIGUIE).

Les examens biologiques furent pratiqués par la Pharmacie Centrale de l'Hôpital (Chef de Service : Madame de SAINT-SEBAN, Assistante : Madame Christiane WIENISCH).

La mesure quantitative des paraprotéines sériques par ultra-centrifugation a été effectuée par le Docteur HIRSCH MARIE (Laboratoire d'Immunochimie du C.H.U. Saint-Antoine, Chef de Service, Monsieur le Professeur CONTE).

Nous tenons à les remercier vivement.



### III - NOS CINQ OBSERVATIONS

---

NB L'observation n° 5, que nous avons pu suivre depuis 7 ans, et qui a présenté en septembre 1971, pour la première fois un tableau clinique relativement évocateur, a été particulièrement développée .

#### OBSERVATION N° 1

La malade, âgée de 67 ans, entre dans le service pour infarctus du myocarde.

- . Antécédents: rien à signaler.
- . Examen clinique : on ne note, ni gros foie, ni grosse rate, ni ganglions périphériques. Etat général conservé. Pas d'amaigrissement.
- . Examens biologiques :
  - Numération globulaire : 4 950 000 globules rouges  
5 600 globules blancs
  - Formule sanguine : Polynucléaires : 51 %  
Lymphocytes : 42 %  
Monocytes : 7 %
  - Vitesse de sédimentation : 27-55-100 mm
  - Protides totaux : 74 g/l - Albumine 36 g/l -  
Globuline : 38 g/l.
  - Thymol test : 67 UV, Kunkel-zinc : 135 UV
  - Test de SIA : +++
- Electrophorèse sur acétate : mise en évidence d'une paraprotéine dans la bande des gamma globulines.
- Immunoélectrophorèse : précipitation dans le réservoir de départ d'une IgM pathologique. Le test à la cystéine entraîne une dissolution du précipité, avec apparition d'un trait anormal. On note la diminution de l'IgG et de l'IgA.



- Ultra centrifugation analytique :

. fraction 19 S = 12 % (normale = 3 %).

. fraction 22 S = 2,5 % (normale = 0 %).

. Myélogramme : il met en évidence des infiltrats lymphocytaires nombreux en amas.

La malade décède ~~de~~ cet infarctus au cours de son hospitalisation et l'autopsie montrera une infiltration lymphoplasmocytaire dense, dans un foie non cirrhotique.

Conclusion : Existence d'une macroglobuline pathologique sans signes cliniques.

## OBSERVATION N° 2

La malade, âgée de 88 ans, entre dans le service pour bronchite chronique.

Antécédents : Depuis 6 ans, la malade présente des crises angineuses.

Examen clinique : La malade est en bon état général pour son âge. Elle n'a pas de fièvre. On ne note ni gros foie, ni grosse rate, ni ganglions périphériques.

Examens biologiques :

- Numération globulaire : 3 850 000 globules rouges

8 600 globules blancs

- Formule sanguine : Polynucléaires : 62 %

Lymphocytes : 35 %

Monocytes : 7 %

Aucune forme anormale.

- Vitesse de sédimentation : 72 - 107 - 132 mm

- Protides totaux = 72 g/l - Albumine = 42 g/l -

Globuline = 30 g/l.

- Cholestérol total = 1,28 g/l

- Lipides totaux : 4,3 g/l

*vitesse de sédimentation*  
Devant la ~~VS~~ accélérée, on envisage la possibilité d'une dysprotéïnémie.

- L'électrophorèse sur acétate met en évidence une fraction anormale dans la bande des gamma globulines.



- Ultra centrifugation analytique :

. fraction 19 S = 12 % (normale = 3 %).

. fraction 22 S = 2,5 % (normale = 0 %).

. Myélogramme : il met en évidence des infiltrats lymphocytaires nombreux en amas.

La malade décède ~~de~~ cet infarctus au cours de son hospitalisation et l'autopsie montrera une infiltration lymphoplasmocytaire dense, dans un foie non cirrhotique.

Conclusion : Existence d'une macroglobuline pathologique sans signes cliniques.

## OBSERVATION N° 2

La malade, âgée de 88 ans, entre dans le service pour bronchite chronique.

Antécédents : Depuis 6 ans, la malade présente des crises angineuses.

Examen clinique : La malade est en bon état général pour son âge. Elle n'a pas de fièvre. On ne note ni gros foie, ni grosse rate, ni ganglions périphériques.

Examens biologiques :

- Numération globulaire : 3 850 000 globules rouges

8 600 globules blancs

- Formule sanguine : Polynucléaires : 62 %

Lymphocytes : 35 %

Monocytes : 7 %

Aucune forme anormale.

- Vitesse de sédimentation : 72 - 107 - 132 mm

- Protides totaux = 72 g/l - Albumine = 42 g/l -  
Globuline = 30 g/l.

- Cholestérol total = 1,28 g/l

- Lipides totaux : 4,3 g/l

*vitesse de sédimentation*  
Devant la ~~VS~~ accélérée, on envisage la possibilité d'une dysprotéinémie.

- L'électrophorèse sur acétate met en évidence une fraction anormale dans la bande des gamma globulines.



- Le test de SIA est positif +++
- La mise au froid du sérum met en évidence une cryoprotéine
- L'immunoélectrophorèse montre la présence d'une IgM pathologique avec précipitation dans le réservoir de départ. Cette précipitation se dissout en présence de cystéine avec apparition d'un trait IgM anormal.

Une diminution de IgG et de IgA est notée.

- Le dosage quantitatif (méthode de MANCINI) des 3 immunoglobulines donne les résultats suivants :

IgM = 37 mg/ml (Normale = 1,5 mg/ml)

IgG = 8,4 mg/ml (Normale = 11,2 mg/ml)

IgA = 0,38 mg/ml (Normale = 2,1 mg/ml)

- La ponction sternale montrera la présence de 14 % de cellules lymphoïdes.

Conclusion : Existence d'une macroglobuline pathologique sans signes cliniques marquants.

### OBSERVATION N° 3

La malade âgée de 88 ans, subit des examens afin d'apprécier le fonctionnement hépatique quelques mois après la guérison d'une hépatite infectieuse. C'est à cette occasion que la protéine anormale sera découverte.

Examen clinique : L'examen est normal. Il n'y a ni grosse rate, ni gros foie, ni adénopathies.

Examens biologiques :

- Numération globulaire : 4 500 000 globules rouges  
7 000 globules blancs
- Formule sanguine : Polynucléaires: 60 %  
Lymphocytes : 25 %  
Monocytes : 15 %
- Vitesse de sédimentation : 90 - 120 - 130 mm



- Protides totaux : 68 g/l - Albumine 33 g/l -  
Globuline 35 g/l.
- Thymol test = 50 UV - Kunkel zinc = 50 UV.
- Le test de SIA est positif +++

L'immunoélectrophorèse met en évidence une paraprotéine IgM.

On ne note pas de diminution de l'IgG et de l'IgA.

Conclusion : Existence d'une macroglobuline pathologique sans signes cliniques.

#### OBSERVATION N° 4

La malade âgée de 70 ans, entre dans le service pour melaena.

Antécédents : En 1962, hémorragie digestive et anémie. En quelques semaines, l'anémie se répare et la malade sort avec 4 740 000 globules rouges. Pour une hémorragie digestive identique, une gastrectomie avait été pratiquée en 1957.

Examen clinique : Malade pâle. On ne note ni gros foie, ni grosse rate, ni adénopathies périphériques.

Examens biologiques :

- Numération globulaire : 2 400 000 globules rouges  
6 500 globules blancs
- Vitesse de sédimentation : 120 - 125 - 135.mm
- Protides totaux = 70 g/l - Albumine = 39 g/l -  
Globuline = 31 g/l.
- Thymol test : 100 UV
- Kunkel zinc = 118 UV
- Electrophorèse sur acétate : tache anormale dans la bande des gamma globulines rapides.
- Le test de SIA est positif.
- Immuno-électrophorèse : présence d'une IgM pathologique précipitant en avant du réservoir de départ. Diminution de l'IgG et de l'IgA.



- Ultracentrifugation analytique :

composé S 16,5 = 18,4 % (Normale = 3 %)

composé S 23 = 1,15 % (Normale = 0 %)

On pratique enfin :

- un fond d'oeil qui est normal.
- une ponction sternale qui montre la présence de cellules lymphocytaires (11 %) et de plasmocytes (7 %).
- une lymphographie qui ne montre pas d'adénopathies profondes.

Evolution : l'anémie se répare spontanément et la malade sort en bon état général, avec une numération globulaire de 4 450 000 globules rouges.

On note la persistance de la protéine anormale.

Conclusion : Existence d'une macroglobulinémie sans signes cliniques  
L'anémie, due à un melaena, est transitoire.

OBSERVATION N° 5

En décembre 1965, Madame B... âgée de 76 ans, est hospitalisée pour une fièvre à 39°8 et une anémie avec signes fonctionnels.

Examen clinique négatif, ni gros foie, ni grosse rate, ni adénopathie, pas d'amaigrissement.

Examens biologiques :

- Numération globulaire : 2 800 000 globules rouges  
3 300 globules blancs
- Vitesse de sédimentation : 126 - 144 - 150 mm
- Protides totaux = 53 g/l, dont albumine 35 g/l et  
globuline 18 g/l.
- Electrophorèse : présence d'une paraprotéine dans la bande des gamma globulines.
- Immuno-électrophorèse : dépôt d'une globuline anormale dans le godet de départ.

En cours d'hospitalisation, la malade se plaignant de brûlures gastriques, un transit gastro-duodénal est demandé. Une image évoquant un



cancer de l'estomac persiste sur plusieurs séries de clichés. Aucune biopsie n'est pratiquée .

La fièvre a disparu spontanément en 48 heures et n'a pas pu être rattachée à une quelconque infection.

L'anémie s'amende spontanément .

On peut se demander la signification de cette image gastrique persistante sur tous les transits gastriques de 1965 et qui ne sera plus retrouvée lors de la 2ème hospitalisation en 1968. S'agissait-il d'une infiltration lymphocytaire au niveau de l'estomac ? Plusieurs cas analogues ont été publiés .

En Mai 1968: 2 ème hospitalisation. Adressée par son médecin traitant pour investigations après la découverte d'une vitesse de sédimentation à 135 mm dès la première heure .Pas d'altération de l'état général.Elle a grossi de 6 kg en 3 ans.Apparition de quelques troubles de l'équilibre.

- Examen clinique normal, sauf une petite atteinte labyrinthique
- Radio osseuses normales. Transit gastrique: les images de 1965 ont disparu.

- Examens Biologiques

- Numération globulaire : 4 070 000 globules rouges  
3 600 globules blancs
- Formule sanguine : Polynucléaires : 58 %  
Lymphocytes : 32 %  
Monocytes : 10 %

Vitesse de sédimentation: 135 - 146- 150 mm

- Protides totaux : 75 g/l, dont albumine 42 g/l et globuline
- 34 g/l. Rapport albumine/globuline: 1,2
- Test de SIA: +++
- Test de floculations: Kunkel 133 UV-Mac Lagan 115 UV

Cetavlon 9

Electrophorèse: Albumine 35 %  
 $\alpha_1$  4 %  
 $\alpha_2$  13 %  
 $\beta$  8 %  
 $\gamma$  40 %



- Immunoélectrophorèse, présence d'une IgM anormale avec précipitation dans le godet
  - IgG = 5,4 mg/ml (normale = 11,2)
  - IgA = 0,31 mg/ml (normale = 2)
  - IgM = 44 mg/ml (normale = 1,5)
- Ponction sternale : 34 % cellules lymphoïdes  
3 % plasmocytes
- Volémie (Bleu Evans) Volémie plasmatique : 2 500 ml  
Volémie globulaire : 1 400 ml  
Total : 3 900 ml
- Fond d'oeil : normal
- Pas de protéines urinaires

Le diagnostic est porté. En raison de l'âge, on ne traite pas.

En août 1969 (80 ans) nouvelle hospitalisation pour altération de l'état général et anémie. On ne note pas d'amaigrissement ni anorexie, mais une asthénie avec un certain degré de confusion isénile.

- Numération formule sanguine : 2 600 000 globules rouges  
6 700 globules blancs  
Polynucléaires : 60 %  
Lymphocytes : 23 %  
Monocytes : 17 %
- Myélogramme : lymphocytes : 22 % - Plasmocytes : 4 % -  
Moëlle assez riche.
- Immunoélectrophorèse, précipitation dans le godet de départ d'une protéine IgM pathologique. Les immunoglobulines sont diminuées. Test à la cystéine positif.

L'anémie se restaure spontanément.

En janvier 1970, nouvelle hospitalisation pour anémie à 2 900 000 globules rouges.

- Hyperprotidémie à 95 g/l 30 g de  $\gamma$  globuline
- Immunoélectrophorèse toutes les fractions d'immunoglobulines sont diminuées sauf l'IgM.



En décembre 1970 : hospitalisation pour état confusionnel sénile.  
Etat somatique satisfaisant. Bilan biologique identique.

En septembre 1971 revient pour dermatose bulleuse de la face et des cuisses avec infiltration du derme. Biopsie en cours, mais il semble qu'il s'agisse d'une infiltration lymphocytaire.

- Nouvel épisode anémique avec 2 800 000 globules rouges
- Vitesse de sédimentation à 144 mm dès la 15ème minute.

Au total, depuis 7 ans, cette femme présente une macroglobuline retrouvée à chaque hospitalisation. Jusqu'en septembre 1971, cette femme n'a présenté, comme signe clinique, que cette anémie notée 4 fois en 7 ans. Et tout récemment est apparu une infiltration lymphocytaire du derme, premier signe clinique évocateur.

## VI - ANALYSE DES CINQ OBSERVATIONS

- 1 - Nos cinq observations concernaient des femmes âgées de plus de 67 ans.
- 2 - En dehors des poussées anémiques (cas IV et V) et de la toute récente infiltration dermique (cas V), ces malades ne présentaient aucun des signes cliniques classiques de la maladie. WALDENSTROM a d'ailleurs décrit des anémies inaugurales dans sa maladie. Par contre le tableau biologique (voir résumé : tableau n°3 page 24) correspondait exactement à celui défini par WALDENSTROM. Lorsque nous avons pu suivre ces malades, nous n'avons pas noté, d'une année sur l'autre, de modifications significatives des données biologiques, ce qui traduit la persistance de l'infiltration lymphocytaire pathologique. Le fait de pouvoir suivre l'évolution est important à propos des paraprotéïnémies isolées en dehors d'une clinique significative.
- 3 - La vitesse de sédimentation était toujours accélérée, dans 3 cas, elle fit d'emblée, évoquer le diagnostic et pratiquer une étude des protéines.



- 4 - Sauf pour un des examens (cas n°5. Janv.70) il n'y avait pas d'hyperprotidémie :

|                               | <u>Obs.I</u> | <u>Obs.II</u> | <u>Obs.III</u> | <u>Obs.IV</u> | <u>Obs. V</u> |             |
|-------------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------|
|                               |              |               |                |               | <u>5-68</u>   | <u>1-70</u> |
| Protides (en g/l)             | 74           | 72            | 68             | 70            | 76            | 90          |
| Albumine                      | 36           | 42            | 35             | 39            | 42            | 38 49       |
| Globuline                     | 38           | 30            | 33             | 31            | 34            | 30 41       |
| Rapport<br>Albumine/Globuline | 0,95         | 1,4           | 1,1            | 1,3           | 1,2           | 1,2         |

Le taux des globulines reste sensiblement normal.

- 5 - Il ne semble pas y avoir un rapport évident entre l'importance de l'infiltration et le taux sérique de la paraprotéine. Mais il est difficile d'extrapoler à partir d'une ponction forcément ponctuelle.
- 6 - La formule blanche montre, dans tous les cas, une augmentation des éléments mononucléés (voir tableau n°2 page 23).
- 7 - Le test de SIA est fortement positif dans les 5 cas.
- 8 - Une cryoglobuline ne fut mise en évidence que dans un seul cas (Obs.N02)
- 9 - La volémie pratiquée (Obs.N°5) était normale, tout comme la lymphographie (Obs.N°3).
- 10 - L'immunoélectrophorèse mettait en évidence dans les 5 observations une paraprotéine caractéristique, avec diminution des IgA et des IgG (dans quatre observations sur cinq). La mesure quantitative des immunoglobulines (par la méthode de MANCINI), pratiquée dans 2 cas, a confirmé ces résultats.
- 11 - Dans les trois cas où elle fut pratiquée (I, 3 et 4) l'ultracentrifugation analytique mit en évidence la présence de constituants lourds de constante de sédimentation supérieure à 16-19 S, en quantité anormale, ainsi que des composants ultra lourds normalement absents du sérum.



| OBSERVATION                            | N° I      | N° II                        | N° III             | N° IV              | N° V                                                    |
|----------------------------------------|-----------|------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|
| AGE - SEXE (F = féminin)               | 67 F      | 88 F                         | 86 F               | 70 F               | 79 F                                                    |
| <u>EXAMEN CLINIQUE</u>                 |           |                              |                    |                    |                                                         |
| Hépatomégalie                          | -         | -                            | -                  | -                  | -                                                       |
| Splénomégalie                          | -         | -                            | -                  | -                  | -                                                       |
| Adénopathies                           | -         | -                            | -                  | -                  | -                                                       |
| Fond d'oeil                            | normal    | normal                       | normal             | normal             | normal                                                  |
| Autre manifestation                    | non       | présence d'une cryoglobuline | non                | non                | infiltration de la muqueuse nasale le 15 septembre 1971 |
| <u>HÉMATOLOGIE</u>                     |           |                              |                    |                    |                                                         |
| Globules rouges (par mm <sup>3</sup> ) | 4 950 000 | 3 850 000                    | 4 500 000          | 2 400 000          | 2 600 000                                               |
| Globules blancs (par mm <sup>3</sup> ) | 5 600     | 8 600                        | 4 400.000<br>7 000 | 4.300.000<br>7 600 | 6 700                                                   |
| Polynucléaires                         | 51 %      | 62 %                         | 60 %               | 57 %               | 58 %                                                    |
| Lymphocytes                            | 42 %      | 35 %                         | 25 %               | 33 %               | 32 %                                                    |
| Monocytes                              | 7 %       | 7 %                          | 15 %               | 10 %               | 10 %                                                    |
| Lympho plasm - cytose médullaire       | 20 %      | 14 %                         | 15 %               | 18 %               | 37 %                                                    |
| Vitesse de sédimentation (en mm)       | 27 - 55   | 72 - 104                     | 90 - 120           | 120 - 125          | 135 - 145                                               |

TARLEAU N° 2 - Principaux signes cliniques et hématologiques. Les signes biologiques sont résumés en page 24 -



RESUME DES SIGNES BIOLOGIQUES

TABLEAU N° 3

| OBSERVATION                      | N° 1                                          | N° II           | N° III                | N° IV                  | N° V            |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|-----------------|
| Vitesse de sédimentation (en mm) | 27 - 55                                       | 72 - 107        | 90 - 120              | 120 - 125              | 135 - 145       |
| Test de SIA                      | +++                                           | +++             | +++                   | +++                    | +++             |
| Protides totaux (en g/l)         | 74                                            | 72              | 68                    | 70                     | 76              |
| dont albumine(en g/l)            | 36                                            | 42              | 35                    | 39                     | 42              |
| globuline(en g/l)                | 38                                            | 30              | 33                    | 31                     | 34              |
| Electrophorèse                   | pic étroit ds la bande des gammaglobulines    | idem pic étroit | idem pic étroit       | idem pic étroit        | idem pic étroit |
| Immunoélectrophorèse             |                                               |                 |                       |                        |                 |
| IgM                              | pathologique                                  | pathologique    | pathologique          | pathologique           | pathologique    |
| IgG                              | ↘                                             | ↘               | normale               | ↘                      | ↘               |
| IgA                              | ↘                                             | ↘               | normale               | ↘                      | ↘               |
| Ultracentrifugation              | 19 S 12 % normale 3 %<br>22S = 2,5 % anormale | -               | 15S =11%<br>23S =1,2% | 16S =8,4%<br>23S =1,1% | -               |
| Infiltration lymphoplasmocytaire | 20 %                                          | 14 %            | 15 %                  | 18 %                   | 37 %            |



#### IV - D I S C U S S I O N

---

Dans ce chapitre, nous aborderons successivement :

- I - L'existence de ces formes sans signes cliniques et leur fréquence par rapport à l'ensemble des cas de maladie de WALDENSTROM.
- 2 - La fréquence comparée des paraprotéines IgM et myélomateuses.
- 3 - Les critères qui permettent la caractérisation des paraprotéines IgM en dehors de signes cliniques et la signification de ces paraprotéïnémies IgM isolées.

#### I - EXISTENCE ET FREQUENCE DE CES FORMES SANS AUCUNE SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

L'existence de formes cliniquement asymptomatiques a été rapportée par de nombreux auteurs, dont WALDENSTROM dès 1948. Il souligne déjà la très longue latence clinique de la maladie, alors que les anomalies biologiques existent déjà. Citons également d'autres auteurs : RIVA (21), KAPPELER, KREBS et RIVA (14), IMHOFF, BAARS et VEERLOOF (13), ZELICOVICI, LAHAV, CAHANE et BIANU (33), HALLEN (10), BIRKE, NORBERG, OLHAGEN et PLANTIN (2), MAC CALLISTER, BAYRD, HARRISON et MAC GUCKLIN (16), ZAWADKI et EDWARDS (32), DURET (7), FINE (8), DORR, MATEJA et DENAVE (4), DUCUE, ROUSSELET, KAHN, GIRARD (6).

OLMER, MONGIN, MURATORE et GABRIEL (18) rapportent un cas - tout à fait analogue aux observations de cette thèse - d'évolution prolongée asymptomatique d'une maladie de WALDENSTROM, chez une femme de 65 ans, qui depuis 10 ans présentait une accélération de la vitesse de sédimentation. L'exploration biologique et hématologique ne laisse aucun doute sur l'existence de la maladie de WALDENSTROM à un stade infraclinique. Enfin VESIN,



VIGUIE, SAINT STEBAN, WIENISCH ont rapporté par ailleurs (28) les cinq observations qui servent de base à cette thèse.

La fréquence de ces formes cliniques latentes est difficile à évaluer en raison précisément de leur caractère. RIVA rapporte trois formes latentes pour 36 cas de paraprotéinémies IgM (8 %), MAC CALLISTER 5 pour 21 cas (24 %), WALDENSTROM 13 pour 21 cas (14 %), FINE 6 %, BOTHIER, MOREL, CREYSEL, REVOL, CROIZAT (3) aucun cas asymptomatique pour 20 cas de maladie de WALDENSTROM avec signes cliniques.

En raison de l'apparition précoce de perturbations biologiques, alors que la maladie peut rester encore cliniquement asymptomatique plusieurs années, les biologistes devraient être parmi les premiers à attirer l'attention sur des perturbations significatives des protides.

Ainsi, DORR, MATEJA, DENAVE (Hôpital Général de MULHOUSE) ont analysé 12 III électrophorèses, 53 dysglobulinémies furent isolées, 46 purent être étudiées, 8 paraprotéines IgM caractérisées. Deux maladies de WALDENSTROM cliniquement inapparentes purent être découvertes et confirmées par des examens complémentaires.

Il semblerait donc, que les formes cliniquement asymptomatiques soient rares, de l'ordre de 10 à 15 % de l'ensemble des cas de maladie de WALDENSTROM, au moins d'après les statistiques publiées par des cliniciens.

Mais à notre avis, et en raison du caractère latent et donc de la découverte fortuite, on peut supposer une plus grande fréquence réelle de ces formes sans signe clinique. Des statistiques plus nombreuses portant sur un grand nombre d'électrophorèses ou mieux sur l'analyse systématique des sérums de sujets âgés, permettraient une meilleure évaluation de leur fréquence réelle.

Par exemple HALLEN (10) étudiant systématiquement le sérum de 294 sujets âgés, a découvert 9 paraprotéines asymptomatiques (= 3 %) dont une seule IgM.



## 2 - FREQUENCE COMPAREE DES PAPAPROTEINES IgM ET DES AUTRES PARAPROTEINEMIES

Les paraprotéinémies myélomateuses sont beaucoup plus fréquentes que les paraprotéinémies IgM. Ainsi pour DUCUE, KAHN, ROUSSELET, CIRARD (6) 73 % des dysglobulinémies retrouvées correspondent à des paraprotéines myélomateuses. Leur travail portait sur 12 500 électrophorèses réalisées à l'Hôpital Lariboisière à Paris. Pour IMHOFF et Coll.(13), c'est 62,4 % des protéines étudiées qui correspondaient aux types myélomateux. Les paraprotéines IgM représentaient respectivement 19,7 % et 30,8 % des paraprotéines étudiées dans chacun des travaux cités ci-dessus.

La fréquence des paraprotéines IgM asymptomatiques semble être également beaucoup plus faible que celle des paraprotéines myélomateuses sans signe clinique. RIVA (21) pour 33 cas de paraprotéines "idiopathiques" ne retrouve que 3 IgM. RHOMBERG aucune IgM dans ses 16 paraprotéines idiopathiques. ZAWADKI et EDWARDS (32) 1 seule IgM asymptomatique pour 18 paraprotéinémies sans signe clinique.

Une explication peut être avancée. Si le caractère souvent idiopathique et bénin de nombreuses protéines myélomateuses a pu être affirmé par certains, il semble que la signification d'une paraprotéine IgM soit, en général, autre. Même encore sans traduction clinique patente, elle est la conséquence d'un processus infiltratif qui se manifestera cliniquement un jour ou l'autre. Nous allons y revenir à l'étude de la signification de ces paraprotéines ( voir ci-dessous le paragraphe 3°)

## 3 - QUELS SONT LES CRITERES QUI PERMETTENT DE RATTACHER UNE PARAPROTEINE IgM MONOCLONALE, ISOLEE SANS SIGNE CLINIQUE A UNE MALADIE DE WALDENSTROM ? Signification des paraprotéines IgM.

Il ne s'agit pas d'entreprendre une étude des mécanismes physiopathologiques de la maladie de WALDENSTROM, mais de définir l'attitude du clinicien devant la découverte d'une paraprotéine IgM en dehors de tout signe clinique.



Sur quels critères s'appuyer pour la caractériser ?

Est-elle pathognomonique de la maladie de WALDENSTROM ?

Des paraprotéïnémies IgM - entre autres - sont observées au cours de nombreuses affections chroniques ou inflammatoires. Le système réticulo-histiocytaire réagit alors par une multiplication cellulaire et par la production d'une ou plusieurs paraprotéines. C'est le cas de nombre d'atteintes rhumatismales, de collagénoses, de maladie auto-immunes. De même, dans les cirrhoses hépatiques, retrouve-t-on parfois une infiltration lymphocytaire avec production d'une ou plusieurs protéines anormales.

Très récemment, un cas d'endocardite accompagnée d'une paraprotéine IgM a été publié. La globuline anormale a disparu dès la guérison de l'atteinte cardiaque.

Ces paraprotéines réactionnelles sont contingentes et temporaires. Leur taux sérique est généralement assez bas. Par contre, le taux sérique des autres immunoglobulines est accru. Différence fondamentale avec la maladie de WALDENSTROM où le taux sanguin des autres immunoglobulines circulantes (IgG, IgA) est abaissé.

oOo

En face d'une paraprotéïnémie IgM monoclonale isolée en dehors de tout signe clinique, le problème est plus ardu.

Schématiquement les paraprotéines IgM peuvent rentrer dans deux groupes :

- 1 - Celui des paraprotéines dûes à un processus malin : maladies de KAHLER, de WALDENSTROM. Auquel on rattache les exceptionnels lymphome méditerranéen et la maladie de Franklin.



2- L'autre regroupe les paraprotéines appelées "bénignes et idiopathiques " par certains auteurs ( 24,25,27,5), car découvertes en dehors de tout signe: clinique, radiologique et anatomo-pathologique de malignité .

L'existence de ces paraprotéines IgM bénignes et idiopathiques pose bien sûr, un problème de diagnostic différentiel difficile avec les paraprotéines de la maladie de WALDENSTROM lorsque le tableau clinique est peu évocateur . L'apport du laboratoire est essentiel, car un certain nombre d'arguments permet de les différencier des paraprotéines malignes sans signes cliniques: la vitesse de sédimentation est peu élevée ou même normale, l'infiltration médullaire minime, le taux des autres immunoglobulines sériques est normal, et le taux sérique de cette paraprotéine bénigne est faible .

L'existence même de ces paraprotéines bénignes et idiopathiques est controversée. NOORGARD (17) et OSSERMANN (19) ont pu suivre de telles paraprotéines. Certaines paraprotéines IgG et IgA " bénignes et idiopathiques " , se sont révélées être symptomatiques, en fait, d'authentiques myélomes dans les années qui ont suivi. Il convient donc d'adopter une attitude prudente vis à vis de ces paraprotéines " bénignes " et d'en suivre très régulièrement l'évolution.

oOo

Il n'existe pas de critère pathognomonique isolé ou unique de la maladie de WALDENSTROM. Ni sur le plan clinique - comme pour le myélome où les lésions osseuses sont évocatrices - ni sur le plan biologique (protéinurie de Bence-Jones pour le myélome) ni sur le plan anatomo-pathologique .

En effet, il n'existe pas d'aspect typique de l'infiltrat dans la maladie de WALDENSTROM. Aucune structure spécifique ne fût retenue pour les lymphocytes. Les paraprotéines IgM sont de plus antigéniquement proches des immunoglobulines normales .



Ce sera donc ~~seu~~lement sur un ensemble d'arguments concordants que l'on pourra rattacher la découverte d'une paraprotéine IgM sans signe clinique à une maladie de WALDENSTROM.

WALDENSTROM (31) a réuni un ensemble de critères stricts, hautement significatifs sinon pathognomoniques, pour caractériser la paraprotéine de la maladie qui porte son nom. Ce sont :

- La présence dans la bande des gamma globulines, d'un pic électrophorétique étroit, traduction de l'origine monoclonale de la paraprotéinémie.
- un taux important de paraprotéinémie.
- un déficit des autres immunoglobulines (IgA, IgG), caractère capital à ses yeux.
- la présence de deux composés lourds au moins, à l'ultracentrifugation et représentant au moins 10 % du total des protéines. Le principal de ces composants ayant une constante de sédimentation de 16 à 19 S. L'autre ou les autres étant plus lourds.
- La présence d'une infiltration lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire importante diffuse et polymorphe.
- enfin ces anomalies ne varient pas de façon significative dans le temps.

Le tableau biologique de nos observations correspondait à ces critères (sauf le cas n°III où le taux des autres immunoglobulines était normal, mais dont l'ultracentrifugation était typique). Lorsque nous avons pu suivre nos malades, nous n'avons pas constaté de modifications des données biologiques d'une année sur l'autre.

oOo

L'existence d'une paraprotéinémie IgM monoclonale est-elle le plus souvent synonyme de maladie de WALDENSTROM ?



FINE (8) considère que : sur 121 cas de paraprotéines IgM monoclonales isolées dans des sérums, 82 % peuvent être considérée comme étant des maladies de WALDENSTROM vraies, cliniquement caractérisées. Pour 6 %, il s'agissait de formes infra-cliniques cytologiquement et biologiquement caractérisables. 8 % relevaient de leucémies lymphoïdes chroniques et réticulosarcomes. Pour 4 % seulement, aucune anomalie clinique, biologique et cytologique n'était mise en évidence.

Au total, 96 % de ces paraprotéines monoclonales correspondaient à une atteinte maligne du système lymphoïde et 88 % à des maladies de WALDENSTROM cliniques ou latentes.

Chiffre comparable à celui de la statistique déjà citée de DUCUE et collaborateurs (6) où 90 % des paraprotéines IgM pouvaient être rattachées à une maladie de WALDENSTROM.



## V - C O N C L U S I O N S

---

L'isolement d'une paraprotéine IgM en dehors de tout signe clinique, devient une éventualité relativement courante en pratique quotidienne, comme en témoignent les cinq observations rapportées ici.

La caractérisation d'une telle paraprotéine IgM isolée sans signe clinique doit obligatoirement faire appel à l'électrophorèse, à l'immunoélectrophorèse, à l'ultracentrifugation et à la ponction sternale. L'existence de paraprotéines IgM monoclonales, bénignes et idiopathique pose un problème de diagnostic différentiel particulièrement délicat.

Cependant différents critères, réunis par WALDENSTROM, permettent de façon pathognomonique de rattacher une paraprotéine IgM asymptomatique, à une maladie de WALDENSTROM.

Ainsi pour les cinq observations qui font l'objet de ce travail, la diminution des autres immunoglobulines, les données de l'ultracentrifugation et l'infiltration lymphocytaire constante, nous inclinent à les considérer comme de véritables maladies de WALDENSTROM à un stade pré-clinique. L'évolution récente d'un de nos cas, la persistance des perturbations biologiques, et de l'infiltration lymphocytaire semblent confirmer cette hypothèse.

Les perturbations des réactions biologiques ont déjà été signalées par WALDENSTROM comme précédant l'apparition des signes cliniques. Et parmi ces derniers, l'anémie serait le plus précoce. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de mention d'anémies à rechute, spontanément régressives, comme nous avons pu en constater pour deux de nos cas.

Dans la discussion de nos observations, fut abordé le problème de la signification et de l'existence - controversée - des paraprotéines



IgM bénignes et idiopathiques. Peut-on ainsi caractériser une paraprotéine sans connaître son évolution dans le temps ? Des paraprotéines myélomateuse caractérisées comme bénignes et idiopathiques ont évolué dans les années qui ont suivi, vers d'authentiques maladies de KAHLER.

De plus, les statistiques rapportées par les cliniciens et les biologistes soulignent que la très grande majorité des paraprotéines IgM isolées en dehors de tout contexte clinique, correspond à des affections du système lymphoïde et en tout premier lieu à la maladie de WALDENSTROM.

Cette attitude vis-à-vis de la signification de la paraprotéine IgM monoclonale est donc inverse de celle adoptée par certains auteurs vis-à-vis des paraprotéines IgG et IgA asymptomatiques, ils considèrent que les paraprotéines myélomateuses sans signe clinique ne sont pas toujours pathognomoniques de la maladie de KAHLER.

L'évolution des formes sans signe clinique de la maladie de WALDENSTROM semble s'étaler sur de nombreuses années. Le pronostic est aussi moins défavorable que celui des formes cliniques franches.

L'absence de signes cliniques est peut-être due au faible taux de paraprotéine circulante, ce qui évite les conséquences de l'hyperviscosité sanguine. Bien que l'on ait rapporté un cas de maladie de WALDENSTROM sans signe clinique, mais où la paraprotéïnémie était particulièrement importante.

Il semblerait donc, que la caractérisation d'une paraprotéine IgM monoclonale sans signe clinique, soit dans la grande majorité des cas, une manifestation d'une affection du système lymphoïde, ou domine très largement, en fréquence, la maladie de WALDENSTROM.



## VI - BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACTA MEDICA SCAND. Revue générale sur les immunoglobulines  
1966 supplément 445 63-221
- 2 - BIRKE C., NORBERG R., OLHAGEN B., et PLANTIN L.O.  
Métabolism of human gammamacroglobulin. Acta Médica Scand.  
1967, 19, 171-180.
- 3 - BOTHIER F., MOREL P., CFEVSEL R., REVOL L., et CROIZAT P.,  
Considérations cliniques et cytologiques à propos de vingt obser-  
vations de macroglobulinémie. Le SANC, 1960, 31, 405-414.
- 4 - DORR R., MATEJA F., DENAVE L., Importance du diagnostic des dys-  
globulinémies monoclonales en pratique médicale. Semaine des Hôpi-  
taux de Paris - 14 déc. 1969 - 3258-3263.
- 5 - DRYLL A., ROUSSELET F., RYCKEWAERT A., KAHN M.F., DUGUET Maryse  
Rhumatismes inflammatoires et paraprotéines en dehors du myélome  
et de la maladie de WALDENSTROM. Semaine des Hôpitaux 1969,31,  
2135-2147.
- 6 - DUGUET Maryse, ROUSSELET F., KAHN M.F., GIRARD M.L., Etudes  
biologiques sur 559 cas de paraprotéinémies. Clinica Chimica Acta  
Elsevier publishing Company - Amstrdam 1971, 35, 75-86.
- 7 - DURET R.L.  
Aspects cliniques des dysglobulinémies primitives et secondaires  
Acta Gastroentérol. Belg. 1959, 22, 598.
- 8 - FINE J.M.  
Aspects actuels du diagnostic des dysglobulinémies (hyper-gamma-  
globulinémies monoclonales). Transfusion 1967, 80, 157-168.
- 9 - FINE J.M.  
Diagnostic biochimique et immunologique du myélome et de la maladie  
de WALDENSTROM. Revue du Praticien, 1968, 18, 1665-1674.



- 10 - HALLEN J.  
Frequency of "abnormal" serum globulins (M. components) in the aged  
Acta Médica Scandinavia, 1963, 173, 737-744.
- 11 - HAMMACK W.J.  
Idiopathic paraprotéinemia  
Clin. Research, 1965, 13, 274
- 12 - HOMBERG J.C., CARTRON J., SALMON C.,  
Intérêts pratiques de l'étude immunologique des anémies hémolytiques auto-immunes. Revue du Praticien 1971 XXI, n°9, 1357.
- 13 - IMHOFF J.W., DAARS H., VERLOOF M.C.,  
Clinical and hématological aspects of macroglobulinémie Waldenström  
Acta Médica Scand. 1959, 163, 349-366
- 14 - KAPPELER R., KREBS A., et RIVA G.,  
Klinik des Makroglobulinemie Waldenström. Beschreibung von 21  
Fälle und ubersicht des Litteratur. Helv. Med. Acta, 1958 25, 54- 152
- 15 - HAWAS C., BURTIN P., Les immunoglobulines humaines  
Revue du Praticien tome XVIII, n°11, 1647-1655.
- 16 - Mc CALLISTER B.D., BAYRD E.D., HARRISON B.G. jr., Mc GUCKIN W.F.  
Primary macroglobulinemia. Review with a report of thirty one cases  
and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. American  
Journal of medecine, 1967, 43, 395.
- 17 - NOORGARD O.,  
Recherches sur l'évolution pré-clinique du myélome multiple.  
Acta Méd. Scandinav. 1964, 176, 137-146.
- 18 - OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., GABRIEL B.,  
Evolution prolongée asymptomatique d'une macroglobulinémie de  
Waldenström. Presse Médicale 1967. 75, 2063.
- 19 - OSSERMAN E.D.,  
Natural history of multiple myeloma before radiological avidence  
of disease. Radiology, 1958, 71, 157-174.
- 20 - RHOMBERG W.,  
Beitrag sur Kenntais der sogenannten rudimentären Paraproteinämien,  
Schweis. Med. Wschr, 1968, 98, 568-574.



- 21 - RIVA G.,  
Idiopathische und Begleitparaproteinämien  
Helv. Med. Acta, 1964, 31, 285-297.
- 22 - SCHOBEL B. et WEWALKA F.,  
Paraprotéinémie ohne klinisch nachweisbarem Plasmocytom oder  
Morbus Waldenström. Deutsch. Arch, V.Klin, Med. 1961, 207, 85-108.
- 23 - SELIGMANN M.,  
A genetic predisposition to Waldenström's macroglobulinemia.  
Acta Medica Scandinav. 1966, 179, 140-146.
- 24 - SELIGMANN M.  
Les paraprotéines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la  
maladie de Kahler. Presse Médicale (Paris) 1967, 75, 1631-1632.
- 25 - SELIGMANN M.,  
Les frontières de la macroglobulinémie de Waldenström.  
Actualités Hématologiques 2, 112-116, 1968 Masson Ed. Paris.
- 26 - SELIGMANN et BASCH A.,  
Macroglobulinémie de Waldenström, Revue du Praticien (Paris);  
18, 1695-1708
- 27 - SELIGMANN M., DANON F., MIHAESCO C., FUDENBERG H.H.,  
Immunoglobulin abnormalities in families of patients with Waldenström  
macroglobulinemia. American Journal of Med. 1967, 43, 66
- 28 - VESIN P., VIGUIE R., de ST STEBAN J., WIENISCH C.,  
Paraprotéinémie IgM idiopathique ou maladie de Waldenström à minima  
Presse Médicale (Paris), 1970, 78, n°49, 2185-2188. Les observations  
rapportées par les auteurs, servent de base à cette thèse.
- 29 - WALDENSTROM J.  
Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogeno-  
penia. A new syndrom ? Acta Med. Scand. 1944, III, 216-247.  
Description princeps de la maladie.
- 30 - WALDENSTROM J.  
Monoclonal and polyclonal hypergammaglobulinemia. (1968)  
Cambridge University Press. Cambridge.
- 31 - WALDENSTROM J.,  
Macroglobulinemia, in "Advances in metabolic disorders". Eds P. Levine  
et B. Luft. Academic Press. N.Y. - London 1965. page 115.



- 32 - ZAWADKI Z.A. et EDWARDS G.A.,  
Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical features of  
multiple myeloma and macroglobulinemia.  
Amer. Journ. of Med. 1967, 42, 67-88.
- 33 - ZELICOVICI Z., LAHAV M., CAHANE P., BIANU G.,  
Pruritus as a possible early sign of paraproteinemia.  
Israël J. Med. Sci., 1969, 5, 1079-1081.
-



Vu le Président de Thèse

M. MILHAUD

Vu le Doyen de la Faculté

SAINT ANTOINE

Pr. LOYGUE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l' Académie de Paris

R. MALLET .





